Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Göttingen
Direktor: Professor Dr. H. Martius.

Untersuchungen zur Frage der histopathologischen Wirkung hoher Oestrongaben auf den Genitaltrakt kastrierter und nichtkastrierter weiblicher Meerschweinchen.

Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Georg August-Universität
zu Göttingen
vorgelegt von

Günter Voges
aus Seesen am Harz

1939

Druck: BUCHDRUCKEREI JOH. MOLTZEN, LEIPZIG O 5
Wurzner Straße 12

Dekan:	Prof. Dr. W. Krantz
Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Bickenbach
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Martius

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dez. 1938

I. Einleitung.

Die aus klinischer Forschung und Erfahrung hervorgegangene Ansicht, daß für die Entstehung eines Carzinoms außer dem lokal irritierenden Erregungsfaktor konstitutionelle Ursachen, endokrine Altersveränderungen, Allgemeinstörungen des Hormonhaushalts usw. in Betracht zu ziehen sind, hatte schon, bevor die Entdeckung isolierter Erregerstoffe gelungen war, zu der Annahme eines Kausalzusammenhangs zwischen Carzinomentstehung und Sexualhormonen geführt.

Die experimentelle Carzinomforschung der jüngsten Zeit, vor allem die in schneller Folge gelungene Auffindung hochpotenzierter carzinogener Kohlenwasserstoffe ließ diese Zusammenhänge in neuem Licht erscheinen. Hauptsächlich war die Entdeckung krebserregender Kohlenwasserstoffe aus der Benzanthrenreihe, die besonderes Interesse erregte. Die strukturellen Beziehungen, die einige Derivate, wie z. B. das 1,2 Benzpyren, vor allem das Methylcholthren zu den Steroiden, des Gallensäuresystems, Sexualhormonen und Vitaminen einnehmen, erweckten von vornherein den Verdacht, daß unter bestimmten Bedingungen Stoffwechselprodukte entstehen können, die ihrem chemisch-konstitutionellen Typus entsprechend, cancerogene Wirkung entfalten. Sehr bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, daß einige der erwähnten Kohlenwasserstoffe neben der krebserregenden Wirkung gleichzeitig auch brunstauslösende, oestrogene Eigenschaften besitzen. Angesichts dieser neu entdeckten Beziehungen mußten die biologisch-chemische und klinische Forschungsrichtung in gleicher Weise an der Frage interessiert sein, ob unter den als Vitamin und Hormon wirksamen Vertretern der Steroidgruppe sich nicht auch solche befinden, die in irgendwelcher Dosierung canzerogene Eigenschaften zeigen.

Die mannigfachen, bereits vorliegenden Untersuchungen, die sich mit der krebserregenden Wirkung hoher Oestrongaben befaßten, haben zum Teil zu widersprechenden Ergebnissen geführt. Ein Überblick über die im Schrifttum der letzten Jahre vorliegenden Veröffentlichungen gestattet nicht, die auf die Möglichkeit einer hormonalen Krebserzeugung hindeutenden Ergebnisse allgemeingültig der Oestronwirkung zuzuschreiben, zumal in vielen Fällen mit zusätzlichen Noxen mechanischer oder chemischer Art experimentiert wurde. Bei anderen Untersuchungen

wiederum ließ die geringe Zahl und die Art der gewählten Versuchstiere nicht immer die Möglichkeit spontan entstandener Tumoren ausschließen.

Unsere eigenen Versuche, mit denen wir noch einmal die Frage der canzerogenen Oestronwirkung aufgreifen wollten, wurden zunächst mit einem von den Voruntersuchern am häufigsten verwendeten Nagetier, dem Meerschweinchen, vorgenommen, und zwar an einer Tiergruppe, die aus einer langjährig kontrollierten Stallinzucht stammte. Es sollte uns zunächst vor allem darauf ankommen, über die von anderen Voruntersuchern gewählte Dauer und Menge der Hormonzufuhr hinauszugehen und das reaktive Verhalten sowohl kastrierter wie nichtkastrierter Weibchen vergleichend zu überprüfen.

Die von uns beschriebenen Versuchsergebnisse beziehen sich auf die Verwendung des Benzosäureesters des Dihydro-Follikelhormons. Wenn in der folgenden Darstellung allgemein von der „Oestron"wirkung die Rede ist, so ist sinngemäß für unsere Versuche das Oestradiolbenzoat in Betracht zu ziehen.

Bisherige Ergebnisse über die Wirkung des Brunsthormons (Oestron) auf das weibliche Genitalsystem verschiedener Versuchstiere.

1929 injizierte Goormaghtigh kastrierten Mäusen subkutan 12 RE Follikulin. Er fand dabei eine dauernde Verhornung der Scheide und eine Hyperplasie der Uterusdrüsen.

Schmidt injizierte einer Reihe kastrierter Ratten kleine Dosen Follikulin und konnte in der Scheide der Tiere nach 26 bis 28 Stunden teils Aufbau, teils Verhornung des ruhenden Epithels nachweisen. Bei höherer Follikulindosierung war stets Verhornung vorhanden.

Selye, Thomson und Collip beobachteten Schleimhautveränderungen an kastrierten Ratten, die sie mit hohen Follikelhormondosen behandelt hatten. In einer 10wöchentlichen Behandlung, bei der täglich 30—60 γ Oestron in öliger Lösung intraperitoneal injiziert worden war, stellten sie volle Entwicklung des Oestrus fest. Nach Abtötung der Tiere zeigte die mikroskopische Untersuchung des Uterus bei einer Reihe von Tieren eine mehr oder weniger vollständige Umwandlung (Metaplasie) des Zylinderepithels in Plattenepithel mit Verhornung. Teilweise waren unregelmäßige Epithelzapfen tief ins Stroma eingedrungen.

Engle und Smith veröffentlichten ihre Beobachtungen an 4 kastrierten Makakus rhesus-Äffinnen. Sie injizierten den Tieren intramuskulär ungefähr 30 000—95 000 E Follikelhormon, verteilt auf 60—170 Tage in täglichen Dosen. Bei den behandelten Tieren war es zu einer Involution des Endometriums gekommen. Die Cervixschleimhaut wies Plattenepithelbelag auf.

Ähnliche Veränderungen des Cervixepithels beschrieben 1933 Overholsen und Allen, die Äffinnen mit Follikelhormon behandelt hatten und gleichzeitig chronische Verletzungen der Cervix gesetzt hatten. Die gleichen Veränderungen konnte auch van Weering am Collum uteri von Meerschweinchen beobachten, die er mit Follikelhormon bei gleichzeitiger Reizung behandelt hatte. Frederick L. Hisaw und Frederick C. Lendrum kastrierten 4 Äffinnen und führten ihnen Follikelhormon in täglichen Dosen von 41—200 RE zu, so daß die gesamte Hormonmenge während der Behandlungsdauer von 22—103 Tagen 1079 bis 8240 RE betrug. Die Versuchsergebnisse waren dieselben, wie sie schon Engle, Smith, Overholsen und Allen beschrieben hatten. Nach Aufhören der Follikelhormonzufuhr bil-

deten sich die metaplastischen Veränderungen zurück. Gleichzeitige Corpus luteum-Hormonzufuhr verhinderte die Plattenepithelbildung. Bei Verabreichung von Hypophysenvorderlappenextrakt an Stelle von Follikelhormon ließen sich nur bei einem Tier geringe metaplastische Veränderungen der Cervixschleimhaut nachweisen.

Die Ergebnisse von Selye, Thomson und Collip wurden durch Befunde bestätigt, die Grumbrecht an Ratten erhob. Der Autor beobachtete ebenfalls die Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel. Mc Cuen, Selye und Collip behandelten kastrierte jugendliche weibliche Ratten 331 Tage lang mit täglichen Gaben von 30 γ Oestron. Die Uterushörner erwiesen sich bei der Untersuchung als fast solide und zeigten perlmutterweiße und harte Einlagerungen. Histologisch bestand eine hypertrophische Fibrosis, welche die Muscularis und Mucusa zur Seite schob und das ganze Organ vergrößerte. Ebenfalls wurde in 5 Fällen Plattenepithelmetaplasie nachgewiesen. Der Oestrus blieb während der ganzen Behandlungsdauer erhalten.

Lacassagne prüfte die langdauernde Einwirkung von Follikelhormon auf das Genitale von Kaninchen und Mäusen, die gleich nach der Geburt mit wöchentlich steigender Dosis bis zu 10000 IE Oestronbenzoat behandelt wurden. Es zeigte sich nach der Abtötung nach $2^1/_2$ Monaten eine beträchtliche Hypertrophie der Uterusmuskulatur und eine cystische Hyperplasie des Endometriums. Bei einem Tier, das nach 6 Monaten getötet wurde, fanden sich erweiterte cystische Hörner und eine teils bindegewebige, teils muskulöse Hypertrophie. Ähnliche Veränderungen fanden sich bei Mäusen, die lange Zeit mit Follikelhormon behandelt worden waren.

Herold, L. und G. Effkemann behandelten die Frage der Epithelmetaplasie der Cervix- und Corpusschleimhaut nach Zufuhr von Follikelhormonen bei nicht kastrierten und kastrierten Ratten. Nach 6 Wochen langer täglicher Behandlung mit 250 IE Follikelhormon war eine Änderung der einschichtigen Zylinderepitelleiste der Cervix dadurch erfolgt, daß an einzelnen Stellen Degenerationen unter Bildung von großen protoplasmareichen Zellen einsetzten und sich zwischen Epithelschicht und bindegewebiger Unterlage neu gebildete protoplasmaarme Zellen mit chromatinarmen Kernen einlagerten, so daß eine mehrreihige sich in das Uteruslumen vorwölbende Zellschicht mit leukozytären Zellinfiltrationen entstand. Nach 2 Monaten waren an einzelnen Stellen mehrschichtige, plattenepithelähnliche Zellkomplexe vorhanden, während nach 2—3 Monaten eine völlige Umwandlung zu einer mehrreihigen Plattenepithelschicht beobachtet wurde, die mit Zapfenbildungen in die Umgebung einherging. In 40% der Fälle fand sich nach gleicher Behandlungszeit und Do-

sierung ein unregelmäßiges Vorwuchern von soliden Plattenepithelzapfen und -nestern mit Hornperlenbildung, ohne daß eine scharfe Trennung gegen die bindegewebige Unterlage vorlag. Diese Metaplasien traten frühzeitiger und ausgesprochener bei kastrierten Tieren auf. Bei gleicher Vorbehandlung war es in den meisten Fällen in der Corpusschleimhaut nur zu herdförmig beschränkten Plattenepithelinseln gekommen.

Kaufmann und Steinkamm untersuchten in groß angelegten Versuchsreihen die Wirkung fortgesetzter Zufuhr unphysiologischer Mengen Follikelhormon auf das Genitale weiblicher Ratten. In der I. Versuchsreihe wurden 49 Ratten, die 8 Wochen vor Versuchsbeginn kastriert worden waren, für die Dauer von 10 Wochen täglich 5—30—60 γ Oestron intraperitoneal verabfolgt. In dieser ersten Versuchsreihe wiesen 7 von 49 Tieren Veränderungen an ihrem Genitalapparat auf. Immer betrafen diese Veränderungen die Uterushörner, und zwar fand sich neben dem hier normalerweise vorkommenden Zylinderepithel eine in ihrem Ausmaße wechselnde Ansammlung von Zellen mit plattenepithelähnlichem Charakter. In einer weiteren Versuchsreihe wurden 42 kastrierte weibliche Ratten verschieden lange Zeit mit verschieden hohen Dosen von Oestron in öliger Lösung behandelt. Die kürzeste Versuchsdauer betrug 54 Tage, die längste 358 Tage. Die täglich verabfolgten Mengen Oestron in öliger Lösung, welche subkutan unter das Rückenfell gespritzt wurden, schwankten zwischen 5 und 60 γ täglich. Weiteren 9 ebenfalls kastrierte Tiere wurden 47 Tage lang insgesamt je 175 mg (!) Oestradiolbenzoat injiziert. Das Ergebnis dieser Versuchsreihen bestätigt im wesentlichen die auch von anderen Forschern gefundenen Befunde: Cystenbildung der Uterusdrüsen, Ausweitung des Uteruslumen im Sinne einer Hydrometra, Metaplasie der Uterusschleimhaut, Entzündungserscheinungen im Uteruskörper. Dieser letzte Befund ist auch eine Bestätigung der von Sauerbruch und seinen Schülern gefundenen Tatsache, daß kontinuierlich gegebene Follikelhormongaben die Entzündungsbereitschaft des Säugetierorganismus weitgehend heraufsetzen.

Als wichtige Schlußfolgerung seiner Versuchsreihe stellt Kaufmann fest, wie verschieden die einzelnen Tiere auf die Verabfolgung gleicher Mengen Follikelhormon in gleichen Zeiträumen reagieren. Weiterhin wird gezeigt, daß nicht nur die Reaktionsweise der einzelnen Tiere untereinander sehr verschieden ist, sondern auch bei demselben Tier das eine Uterushorn ganz anders beeinflußt werden kann als das andere, und daß auch bezüglich der Reaktion der Vagina und des Collums bei demselben Tier ganz erhebliche graduelle Unterschiede bestehen können. Die Versuchsergebnisse an nicht kastrierten Ratten zeig-

ten bei 12 von 16 behandelten Tieren keine wesentliche Abweichung gegenüber den an kastrierten Tieren beschriebenen Befunden. Nur bei 4 Tieren zeigten sich grobe makroskopische Veränderungen, nämlich enorme Vergrößerung der Uterushörner und Verbackung mit der Umgebung. Kaufmann nimmt auch zu der Frage Stellung, aus welchen Zellen die für das Uterushorn regelwidrigen Plattenepithelien hervorgehen. Auf Grund systematischer Durchuntersuchungen von 2142 Serienschnitten des Uterus einer kastrierten Ratte, welche in 90 Tagen insgesamt 12 500 γ Oestradiolbenzoat erhielt, kommt Kaufmann zu dem Schluß, daß das unter der Reizwirkung des Follikelhormons in den Uterushörnern gewachsenen Plattenepithel durch Prosoplasie unreifer Zellen entstanden ist. Was die Frage „Follikelhormon und Tumorentstehung" anbelangt, kommt Kaufmann auf Grund seiner in den letzten 2 Jahren an Ratten durchgeführten Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß nur ein einzigesmal eine Tumorbildung festzustellen war, und zwar ein walnußgroßes, derbes, weißliches, kernarmes, fibrillenreiches Fibrom am linken Hinterschenkel einer Ratte, die 325 Tage lang täglich 5γ Oestron erhielt.

Interessanterweise scheint die massive Oestronwirkung bei Meerschweinchen einen größeren tumorgenetischen Effekt im Gefolge zu haben, als dies nach den Kaufmannschen Versuchen an Mäusen und Ratten der Fall war. Vor allem geht dies aus den Arbeiten von Borst und seiner Mitarbeiterin Pierson hervor. Zwar muß hierzu bemerkt werden, daß die Arbeitsmethode dieser Forschung in manchem von der von Kaufmann gewählten abweicht. Den Tieren wurde abwechselnd Luteogan und Follikulin verabreicht. Als zusätzliche Behandlung kam noch eine systematisch durchgeführte Teerpinselung hinzu. In 2 Vorversuchen wurde die Einwirkung von Follikulin und Luteogan auf die Uteri kastrierter Kaninchen ohne gleichzeitige Pinselung untersucht, und zwar erhielt ein Tier 11 Follikulininjektionen zu 0,1 mg = 1000 ME in täglichen Dosen; ein zweites wurde auf dieselbe Art und Weise mit Luteogan behandelt. Die Uterusschleimhaut zeigte nach dieser Behandlung den Zustand der „progestional Proliferation" im Sinne Corner und Allen. In der ersten Versuchsserie wurden 8 weibliche Kaninchen nach der Kastration mit 17 Teerungen behandelt. Aus dem Uterus wurde eine Probeexzision entnommen, der sich Luteoganinjektionen von je 1 KE bei 4 Tieren der Versuchsgruppe anschloß. Bei 4 weiteren erfolgte statt Luteogan Follikulinbehandlung bis zum Exitus. Alle so behandelten Kaninchen reagierten mit Hypertrophie aller Uterusschichten insbesonders mit polypösdrüsigen Schleimhautwucherungen. Nur bei einem Tier fehlte

trotz 7 Monate langer Luteoganbehandlung jegliche Reaktion. Die Verfasser (Borst und Pierson) erklären das Ausbleiben der Reaktion mit der individuellen Eigenart des betreffenden Tieres und kommen wie Kaufmann zu dem Schluß, daß viele Tiere auf vollkommen gleiche Behandlung in der gleichen Zeitdauer und unter gleichen Bedingungen sehr verschieden reagierten.

In der II. Serie standen 11 Versuchstiere $2^1/_2$ Monate nach der Kastration unter Teerwirkung. Der Probeexzision aus dem Uterus folgten dann 17 Luteoganinjektionen zu je 1 KE in 5tägigem Abstand. Danach Weiterbehandlung mit Teerung. Von dieser Serie haben alle Tiere mit Atrophie des Uterus, mit Ausnahme von zweien reagiert. Dieses nicht als positiv zu wertende Ergebnis wird erstens auf die zu geringen Dosen und zweitens auf den toxischen Einfluß der länger dauernden Teerbehandlung zurückgeführt.

Die III. Serie bestand aus 4 kastrierten, nicht geteerten Kontrolltieren. Bei 2 Tieren, die 46 bzw. 26 Injektionen von je 1 KE Luteogan bzw. Follikulin erhalten hatten, war das Aussehen der Uteri durch Entzündungserscheinungen derart beeinträchtigt, daß der Befund kein einwandfreies Urteil erlaubte. Die beiden anderen Tiere erhielten 5 Monate lang jeden 2. Tag abwechselnd eine Follikulin- und eine Luteoganinjektion, im ganzen 76. Die Uterusschleimhaut ragte hier als breiter, massiger, drüsentragender Polyp, der mit mehrzeiligem Epithel bedeckt war, in das Lumen des Uterus hinein. In der mächtig gewucherten Muskularis waren Drüsen eingelagert.

In der II. Versuchsserie gelang es bei 2 Tieren in über einjähriger Behandlungszeit, ein Tumorwachstum im Uterus zu erzeugen. Die Tiere waren intensiv geteert worden und gleichzeitig mit 104 Follikulininjektionen von je 0,1 mg bis zur Tötung behandelt worden. In dem einen Fall handelt es sich um ein tubuläres, pseudopapilläres Cystadenom mit infiltrativem Wachstum, im andern Fall um ein krebsähnliches Gewächs, das fast allen Anforderungen eines bösartigen Tumors, mit Ausnahme der Metastasenbildung, genügt.

Verfasser nimmt an, daß die Veränderungen in den verschiedenen Uteri und das Entstehen der Gewächse auf den hormonalen Reiz zurückzuführen sind. Den Einfluß der gleichzeitigen Teerung kann er nach den bisherigen Versuchen noch nicht klar abschätzen.

II. Eigene Untersuchungen.

Schon aus den wenigen hier zitierten Untersuchungen anderer Forscher geht hervor, daß sich trotz mannigfaltigster Versuchsanordnung kein endgültiges Urteil über die Frage der carzinogenen Oestronwirkung gewinnen läßt. Die teilweise positiven Ergebnisse des Borstschen Arbeitskreises sind für die Beantwortung der Fragestellung nicht ohne weiteres zu verwerten, weil hier der zusätzliche, krebshervorrufende Reiz einer Teerpinselung angewandt wurde. Immerhin läßt sich bei einem Vergleich der Kaufmannschen und Borst-Piersonschen Ergebnisse ersehen, daß die Ratten gegenüber einer massiven Oestronbelastung sich augenscheinlich resistenter verhalten als die Meerschweinchen. Aus den umfangreichen Untersuchungen Kaufmanns und Steinkamms an Ratten, sowie von Engle und Smith an Äffinnen muß als gemeinsames Ergebnis verzeichnet werden, daß die hochdosierte und langdauernde Oestronverabreichung bei beiden Tierarten nicht zu carzinomatösen Veränderungen an den Erfolgsorganen führte, sondern lediglich eine metaplastische Verwandlung des obligaten Zylinderepithels in Plattenepithel zur Folge hatte.

Es mußte uns, wenn wir in der Metaplasie des Schleimhautepithels eine histopathologische Oestronwirkung im Sinne einer beginnenden Carzinogenese annehmen wollen, darauf ankommen, eine Arbeitsweise zu wählen, die sich durch noch massivere Hormongaben und durch ausgedehnteste Versuchsdauer auszeichnete. Wir benutzten zu unseren Versuchen, wie eingangs schon erwähnt wurde, kastrierte und nichtkastrierte weibliche Meerschweinchen.

Histologische Befunde am Genitaltraktus der Meerschweinchen.

a) Unbehandeltes, nichtkastriertes Kontrolltier.

Der folgenden Beschreibung liegt der Befund an Uterus und Vagina des unbehandelten Meerschweinchens Nr. 8 zugrunde. Das Tier befand sich zur Zeit der Sektion zufällig im Spontanoestrus. Die mikroskopische Betrachtung ergab folgendes Bild: Das Bindegewebe der Vaginalwand ist stark aufgelockert. Das mehrschichtige Plattenepithel greift mit tiefen Zapfen in das Bindegewebe hinein. Auf einer Reihe Basalzellen sitzen 10—12 Reihen polygonaler Zellen, deren oberste Schichten verhornt sind. Dicke Hornlamellen und Schollen haben sich abgelöst und liegen vermischt mit Zelldetritus im Vaginallumen. Das Tier befindet sich also auf der Höhe des Oestrus.

Im Collumabschnitt ist die Schleimhaut auffallend stark gefältelt und mit hohem, einschichtigem, sezernierendem Zylinderepithel bekleidet, das stellenweise auf plattenepithelartigen Zellformen zu stehen scheint. Der Zelleib der Zylinderepithelien ist unförmig gequollen.

Die Schleimhaut der Uterushörner setzt sich überall scharf von der Muskulatur ab, ist stark aufgelockert und zeigt weitverzweigte Vascularisation; die Mucosa ist von zahlreichen geschlängelten Drüsenschläuchen durchzogen. Die Drüsenschläuche und die Abgrenzung der Schleimhaut zum Uteruslumen hin sind mit einschichtigem, kubischem Epithel bedeckt. Stellenweise erscheint es indifferent und zweireihig. Eindeutige hohe Zylinderzellen sind nirgends zu erkennen. Die Drüsenlumina sind teilweise mit Sekret angefüllt. Besonders bezeichnend für die Uterushörner sind die auffallend zahlreichen Kapillaren.

b) Unbehandeltes, kastriertes Kontrolltier.

Meerschweinchen Nr. 1, das 7 Monate vor der Abtötung kastriert worden war, zeigte folgenden Befund: Bei Eröffnung der Bauchhöhle zeigten beide Uterushörner blaßrosa Färbung, keine deutliche Gefäßzeichnung, gleichmäßige Schrumpfung aller Anteile. Abb. 2 (S. 15) zeigt die deutliche Verkleinerung sowohl des Collums wie auch beider Hörner dieses Kastratenuterus gegenüber dem normalen Uterus in Abb. 1 (S. 15).

Mikroskopischer Befund: Die bindegewebige Hülle der Vaginalwand ist stark geschrumpft. Es sind nur ganz wenige Kapillarquerschnitte zu erkennen. Das mehrschichtige Plattenepithel, das beim Kontrolltier Nr. 8 zehn und noch mehr Zellschichten erkennen läßt, zeigt hier nur eine Reihe Basalzellen, 2—3 Reihen polygonaler Zellen und ein bis zwei Reihen schleimhaltiger und schleimproduzierender Zellen. Das Vaginallumen ist äußerst stark verengt und enthält etwas Schleim und einige Leukozyten.

Im Collumabschnitt läßt die Schleimhaut wohl noch ihre frühere starke Fältelung erkennen, aber das Stroma ist stark geschrumpft und von wenigen engen Kapillaren durchzogen. Die Zellkerne liegen dicht nebeneinander. Das bei dem vorigen Tier beschriebene, außerordentlich stark sezernierende Zylinderepithel mit gequollenem Protoplasmaleib ist hier zu einem kaum erkennbaren, einschichtigen, kubischen Epithel geworden. Plattenepithelähnliche Bildungen lassen sich bei diesem Tier unter dem kubischen Epithel nicht feststellen.

Die beiden Uterushörner zeigen deutliche Atrophie aller Schichten. Schleimhaut und Muskulatur sind scharf voneinander

abgegrenzt. Die Kerne in der Muskulatur liegen dicht nebeneinander, die Drüsen der Schleimhaut sind fast lumenlos geworden und mit einschichtigen, kubischen, fast plattenepithelartigen Zellen ausgekleidet. Kapillarquerschnitte sind nur selten zu finden. Die Schleimhaut ist nach dem engen Uteruslumen zu mit einschichtigem, kubischem Epithel bedeckt, das an verschiedenen Stellen indifferenten Charakter trägt. Teilweise werden mehrschichtige, plattenepithelähnliche Bildungen beobachtet.

c) Kastriertes, behandeltes Versuchstier.

Dem eigentlichen Hauptversuch entspricht folgendes Beispiel:

Meerschweinchen Nr. 2: Gewicht 740 g, kastriert am 9. 6. 36, behandelt vom 18. 6. 36—21. 11. 36 und vom 18. 6. 36—18. 7. 36 jeden 2. Tag mit 0,1 mg Perlatan = 1000 ME subkutan. Vom 20. 7. 36—21. 11. 36 alle 7 Tage mit 50 000 Benzoateinheiten Progynon ol. forte. Im ganzen erhielt das Tier 16 000 ME Perlatan und 750 000 E Progynon B. ol. forte. Exitus am 21. 12. 36. Gewicht 360 g. Während der Behandlung war also eine Gewichtsabnahme um über die Hälfte des Anfangsgewichtes erfolgt. Das Tier zeigte äußerlich Symptome allgemeiner Kachexie mit weitgehendem Haarausfall auf der Bauchseite.

In der Bauchhöhle fanden sich etwa 10 ccm trübseröser Flüssigkeit, auf deren Oberfläche gelblich weiße kleinflockige Massen schwammen. Die einzelnen Dünndarmschlingen sind stark miteinander verwachsen, ebenso hängt der Magen mit Milz und Leber flächenhaft zusammen. Das Peritoneum weist stellenweise Fibrinbelag auf.

Beide Uterushörner und der Collumanteil sind gewaltig hypertrophiert. Die Oberfläche ist tief blauviolett gefärbt und die zu- und abführenden Gefäße springen deutlich hervor. Abb. 8 (S. 15) zeigt die enorme Hypertrophie gegenüber dem vom normalen und kastrierten Tier in Abb. 1 und 2.

Mikroskopisches Aussehen des Uterus, der Vagina: Die Submucosa der Vaginalschleimhaut ist stark aufgelockert, und die eng nebeneinander liegenden Gefäßquerschnitte sind strotzend mit Blut gefüllt. Die Schleimhaut zeigt enorm polypöse Wucherungen, so daß das Vaginallumen fast ausgefüllt wird. Das mehrschichtige Plattenepithel setzt sich zusammen aus der Basalzellenschicht, die mehrere Mitosen zeigt und aus 2—3 Schichten polygonaler Zellen. Das Vaginalepithel dieses Tieres zeigt trotz der hohen Follikulingaben keinen vollen Oestruscharakter, es fehlt die Verhornung der äußeren polygonalen Zellen und Abstoßung in Schollen. Im Vaginallumen befindet sich nur

etwas Schleim mit geringen Lymphozytenbeimengungen und einigen abgestoßenen Epithelien.

Im Collumanteil sind die einzelnen Muskelfasern gegenüber der Norm nicht vermehrt, sondern die Muskularis zeigt nur Auflockerung und starke Vaskularisation. Die Submukosa wird von zahlreichen Gefäßen durchzogen und zeigt mäßig viel Lymphozyteninfiltration. Die Schleimhaut zeigt stark polypöse Wucherungen. Der Zelleib der Zylinderepithelien ist noch stärker gequollen, als das bei dem im Oestrus sich befindendem Tier Nr. 8 der Fall war. Zahlreiche, kernlose, cystisch erweiterte Zylinderzellen liegen auf dem einschichtigen Zylinderepithel. Es besteht ferner eine sehr ausgesprochene Unregelmäßigkeit in der Anordnung des Epithels, in der Form und Größe der Kerne. Zahlreiche Zylinderepithelien sind der Nekrose anheimgefallen und lösen sich als kernlose Massen von ihrer Unterlage ab. Das das Zylinderepithel unterwachsende, mehrschichtige Plattenepithel scheint hier im ganzen Collumabschnitt gegenüber der Norm stärker ausgeprägt zu sein. Das Collumlumen ist mit reichlichem Zelldetritus und massenhaften Lymphozytenhaufen als Ausdruck der Entzündung angefüllt.

Die gewaltige Hypertrophie der Uterushörner betrifft vor allem die Schleimhaut. Das Verhältnis der Schleimhaut zur Muskulatur verhält sich wie ungefähr 2 zu 1. Die Muskelfibrillen scheinen gegenüber der Norm nicht vermehrt. Die äußere Muskelschicht wird von der inneren durch eine stark aufgelockerte Schicht getrennt, die von zahlreichen prall mit Blut gefüllten Gefäßen durchzogen wird. Die mächtig hypertrophierte Schleimhaut zeigt makroskopisch auf dem Schnitt glasig, gallertigen Charakter. Das mikroskopische Bild zeigt, daß die Mukosa von eng aneinanderliegenden, strotzend mit Blut gefüllten Gefäßen durchzogen wird. Die Grenze zwischen Muskularis und Schleimhaut ist unscharf. Cystisch erweiterte Drüsenlumina durchziehen stellenweise die Muskularis. Oft werden wirr durcheinanderlaufende Muskelfaserzüge im Schleimhautstroma beobachtet. In der Mukosa sind die Drüsenschläuche vermehrt und cystisch erweitert. Sie sind teils mit Zylinder — teils mit kubischem Epithel besetzt. Das Schleimhaustroma zeigt verschiedentlich Lymphozytenfiltration. Die Schleimhaut ist zum Cavum hin in einzelnen Abschnitten mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidet, in anderen Abschnitten nimmt es mehr kubischen Charakter an. An verschiedenen Stellen findet sich mehrreihiges, kubisches Epithel. Sowohl in den cystisch stark erweiterten Drüsenlumina wie auch im Uteruscavum befinden sich Zelldetritus und zahlreiche Entzündungsstellen. Einige Drüsenschläuche sind mit Lymphozyten vollgepropft.

d) Nichtkastriertes, behandeltes Meerschweinchen.

Meerschweinchen Nr. 5: Gewicht 630 g, behandelt vom 18. 7. 36—11. 12. 36, und zwar am 18. 7. 36 1000 ME Perlatan, am 20. 7. 36 25 000 BE Progynon ol. forte, am 22. 7. 36 35 000 BE Progynon ol. forte und vom 26. 7. 36 jeden 7. Tag 50 000 BE Progynon ol. forte subkutan. Das Tier erhielt also 1000 mg ME Perlatan und 760 000 BE Einheiten Progynon ol. forte, genau soviel wie Meerschweinchen Nr. 2. Abgetötet wurde das Tier am 20. 1. 37, Gewicht 650 g. Auffallend war die gewaltige Hypertrophie aller Uterusanteile wie Abb. 3 (S. 15) zeigt. Hörner und Collum zeigten blauviolette Färbung und prall mit Blut gefüllte zu- und abführende Gefäße waren zu erkennen.

Im Collumabschnitt sind Muscularis und Schleimhaut gleich stark hypertrophiert. Die Muscularis ist stark vaskularisiert. Die Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt. Man sieht dicht gedrängte Züge von sich neubildenden Muskelfasern. Das Schleimhautstroma ist bei diesem Tier am stärksten polypös gewuchert. Das ganze Uteruslumen wird von diesen Wucherungen ausgefüllt. Hohes vakuolisiertes Zylinderepithel, das nirgends mehr einschichtigen Charakter zeigt, sondern sich überall als mehrschichtiges Übergangsepithel erweist, bekleidet die polypösen Stromawucherungen. Mehrschichtiges Plattenepithel unterwuchert hier wieder im vermehrten Maße das mehrreihige Übergangsepithel. Im Übergangsepithel fallen zahlreiche kernlose Vakuolen auf. Im schmalen Lumen ist etwas Zelldetritus.

Bei der Hypertrophie der Uterushörner verteilt sich die Hypertrophie gleichmäßig auf Muscularis und Mucosa, und nicht wie bei dem kastrierten Tier Nr. 2 nur zugunsten der Mucosa. Zwischen äußerer und innerer Muscularis fällt eine stark vaskularisierte Schicht mit prallen blutgefüllten Gefäßen auf. Die Schleimhaut ist in all ihren Abschnitten verdickt, jedoch nicht so hypertrophiert wie beim Meerschweinchen Nr. 2, das als Kastrat der Oestronkur unterworfen wurde. Gefäße und Drüsen sind vermehrt, letztere cystisch erweitert. Die Drüsen sind ausgekleidet von einschichtigem, hohem, secernierendem Zylinderepithel, ebenso die Schleimhaut zum Uteruslumen. An verschiedenen Stellen ist das Zylinderepithel mehrreihig. Im Uteruslumen und in mehreren Drüsenquerschnitten liegen kernlose und kernhaltige abgestoßene Zylinderepithelien und Lymphozytenhaufen.

Wir haben in der vorstehend gegebenen Schilderung der erzielten Effekte jeweils eins von vier Tieren jeder Versuchsserie als Beispiel herausgegriffen und den Befund ausführlich dargestellt. Wegen der grundsätzlichen Übereinstimmung der in jeder Gruppe beobachteten Reaktionsweisen soll daher zur Vermei-

dung von Wiederholungen auf weitere Einzelbeschreibungen verzichtet werden. Die folgenden Abbildungen gestatten einen Vergleich über die Uterusgröße der Meerschweinchen verschiedener Versuchsgruppen.

Abb. 1: Uterus eines nicht-kastrierten, nicht behandelten Meerschweinchens.

Abb. 2: Uterus eines kastrierten, nicht behandelten Meerschweinchens.

Abb. 3: Uterus eines m. 700000 I.B.E., behandelten, nicht kastrierten Meerschweinchens.

Abb 4: Uterus eines m. 700000 I.B.E., behandelten, kastrierten Meerschweinchens.

Was die feingeweblichen Reaktionen am Genitalschlauch der oestronbehandelten Meerschweinchen betrifft, so läßt sich als wesentliches Ergebnis feststellen, daß wir in keinem Fall,

weder bei den Kastraten noch Nichtkastraten, maligne Neoplasmen beobachtet haben*).

Bei den nichtkastrierten Tieren beruht die in Abb. 3 zum Ausdruck kommende Vergrößerung der Uterushörner auf einer gleichmäßigen Hypertrophie der Muscularis und der Schleimhaut, während sich in den Kastratenuteri die Reaktionen vorwiegend in der Schleimhaut abgespielt haben. Im übrigen weisen die Befunde beider Versuchsserien keine wesentlichen Unterschiede auf. Es können daher die histologischen Ergebnisse an Kastrierten und Nichtkastrierten zusammenfassend betrachtet werden. Dabei kommen wir, wenn man die einzelnen Abschnitte des Genitaltraktes ins Auge faßt, zu folgendem Resultat:

1. Die Vaginen sowohl unserer kastrierten wie nichtkastrierten behandelten Versuchstiere zeigten starke Wucherung und Auflockerung aller ihrer Schichten. Der Plattenepithelbelag bestand aber nur aus einer Basalzellenschicht und zwei bis drei Zellagen polygonaler Zellen, die keine Verhornung aufwiesen. Die Vaginen zeigten das Bild des Dioestrus.

2. Am Collum uteri der Meerschweinchen beider Versuchsreihen sind auf dem histologischen Schnitt sämtliche Schichten außerordentlich stark aufgelockert. Die Schleimhaut ist noch stärker gefältelt, als das in diesem Abschnitt normalerweise schon der Fall ist. Das Protoplasma der hohen Zylinderzellen ist unförmig aufgequollen. Es besteht ausgesprochene Regellosigkeit in der Anordnung des Epithels. Das neben dem Zylinderepithel hier vorkommende Plattenepithel scheint etwas vermehrt vorzukommen. Die Entzündungserscheinungen in diesem Abschnitt des Genitalschlauchs sind bei den kastrierten, oestronbehandelten Versuchstieren stärker als bei den nichtkastrierten oestronbehandelten Meerschweinchen.

3. Bei allen kastrierten Tieren geschah die Hypertrophie der Uterushörner wie schon erwähnt einzig und allein auf Kosten der Schleimhaut. Die Muskulatur scheint nicht nur der eines normalen Tieres zu entsprechen, sondern es ist sogar die Anzahl der einzelnen Muskelfasern zurückgegangen. Die Muscularis ist aufgelockert und wird von vielen Gefäßen durchzogen. Zwei Drittel des Uterusquerschnittes werden von Schleimhaut ausgefüllt, die überaus stark vascularisiert ist und von cystisch erweiterten Drüsenschläuchen durchzogen wird. Drüsenschläuche sind in die Muscularis gewuchert, und umgekehrt werden Muskelfibrillen im Schleimhautstroma gefunden. Drüsen und Schleimhaut sind mit hohem, einschichtigem, se-

*) Auf eine photographische Wiedergabe der histologischen Schnittbilder soll verzichtet werden, da sie in histopathologischer Hinsicht nichts wesentlich Neues bringen. Die erzielten hormonbedingten Gewebsreaktionen können als bekannt vorausgesetzt werden (s. Kaufmann u. Steinkamm u. a).

cernierendem Zylinderepithel ausgekleidet, das an verschiedenen Stellen mehrreihig wird und teilweise in indifferentes Epithel übergeht. Metaplasien konnten wir, wenn man von Andeutungen absieht, nicht feststellen. Im Uteruslumen und in den Drüsenschläuchen mäßige Lymphozytenanhäufung. Charakteristisch für den Uterus dieses Tieres sind also: Verminderung der Muskulatur, starke Stromawucherung, cystische Erweiterung der Drüsen und Wucherung in die Muscularis hinein, leichte entzündliche Infiltration, starke Sekretion, Vergrößerung und Vermehrung der Schleimhautepithelien.

Schlußfolgerung.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen stellen einen weiteren Beweis dafür dar, daß das Oestradiol — ein in dieser Form höchstwirksames Proliferationshormon für die Schleimhaut des Genitalschlauchs — auch bei massivster und fortgesetzter Zufuhr keine carzinomatösen Veränderungen an den Erfolgsorganen hervorruft. Es führt uns dieses Resultat auch zu der Überzeugung, daß der aromatische Charakter der steroiden Sexualhormone zu der krebsinduzierenden Eigenschaft bestimmter Kohlenwasserstoffe keine Wesensbeziehung hat. „Der Unterschied zwischen einem Kohlenwasserstoff und einem Phenolalkohol kann physiologisch gesehen größer sein, als die Ähnlichkeit zwischen den Kohlenstoffgrundskeletten. Die Tatsache, daß die hydroxylhaltigen Derivate des Methylcholanthrens und Benzpyrens die hohe krebserregende Wirkung der Kohlenwasserstoffe eingebüßt haben, hat gerade für das Problem der krebserregenden Wirkung des Follikelhormons besondere Bedeutung!“ (Butenandt).

Wie aus den Erkenntnissen der modernen Vererbungsforschung hervorgeht, spricht vieles für die Annahme, daß die tumorbildende Reizwirkung mancher Stoffe abhängig ist von der genetischen Konstitution der Versuchstiere. Wenn man dann weiter die Hypothese aufgreift, daß durch exogene oder endogene Noxen die Determinierung der Somazellen in die Bahnen krebsiger Entartung gelenkt werden kann, dann muß zugegeben werden, daß das Oestron, das als körpereigenes Pharmakon seine Proliferationsreize nur auf ganz bestimmte Derivate des Mesoderms ausüben kann, hier ein naturgegebenes Substrat vorfindet, dessen carzinomatöse Umwandlung im Experiment erst auf zusätzliche Reize anderer Natur erfolgen wird. In diesem Sinne wären auch alle jene positiven Fälle „hormoninduzierter“ Krebserzeugung zu deuten, bei denen gleichzeitig Teerpinselungen oder Reize mechanischer oder entzündlicher Art vorgenommen wurden.

Schrifttum.

Butenandt: Archiv f. exp. Med. u. Pharmk. Kongreßband 1938.

Engle, E. T. and P. E. Smith: Anat. Rec. 61, Nr. 4, 471, 1935.

Goormaghtigh, N.: C. r. Assoc. Anat. Bordeaux 25—27, März 1929.

— Bull. Assoc. franz. Étude dauver 19, Nr. 7, 1930.

Grumbrecht, P.: Arch. f. Gyn. 160, 525, 1936.

Herold, L. u. G. Effkemann: Archiv f. Gyn. 163, 85—93, 1936, 94—101, 309—315.

Hisaw, F. L. a. F. C. Lendrum: Endocrinology 20, Nr. 2, 228, 1936.

Kaufmann u. Steinkamm: Arch. f. Gyn. 162, 553—594, 1936.

Lacassagne: A. C. r. Soc. Biol. Paris 120, 685—833, 1156, 1935, 121, 607, 122, Nr. 17, 183, 1060, 1936. Paris mid. 16. III. 36. Amer. J. 27, Nr. 2, Juni 1936.

Overholsen, M. D. a. E. Allen: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 1322—1326, 1933.

Pierson, H.: Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 41, 103—148, 1935.

Sauerbruch, F. u. E. Knake: Z. f. Krebsforsch. 44, 225 bis 259, 1936.

Selye, E. T. a. P. E. Thomson a. Collip: Nature (Lond.) 135, 65, 1935.

Schmidt, W.: Zieglers Beiträge 96, 129, 1935/36.

Weering, J. van: Physiol. Pharmacol. Microbiol., Vol. 4, p. 28, 1934, Abst. Chem. Abstetr., Vol. 29, p. 3383.

Lebenslauf.

Ich wurde am 19. III. 1913 in Wolfenbüttel als Sohn des Postsekretärs i. R., Karl Voges, und seiner Ehefrau, Margarete geb. Kuntzsch, geboren. Am 26. Februar 1932 erhielt ich mein Reifezeugnis an der staatlichen Oberrealschule zu Seesen. Ich studierte in Göttingen, München, Kiel und wieder in Göttingen und bestand hier mein medizinisches Staatsexamen im Nov. 1937. Bislang war ich als Medizinalpraktikant vier Monate an der Universitäts-Frauenklinik, fünf Monate an der Medizinischen Universitätsklinik beschäftigt, und bin augenblicklich an der Chirurgischen Universitätsklinik zu Göttingen tätig.